



ツムラ芍薬甘草湯 エキス顆粒(医療用)の 副作用発現頻度調査

牧綾子, 久田孝光, 香取征典. 診断と治療. 2016, 104(7), P.947-958.

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. アルドステロン症の患者
 2. ミオパチーのある患者
 3. 低カリウム血症のある患者
- [1～3: これらの疾患及び症状が悪化するおそれがある。]

漢方製剤



ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒(医療用)

[ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒(医療用)の 副作用発現頻度調査 概要]

調査の目的

ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒(医療用)の使用実態下における副作用発現頻度を明確にするとともに、高齢者、肝・腎機能障害を有する患者に対する安全性の確認も行った。

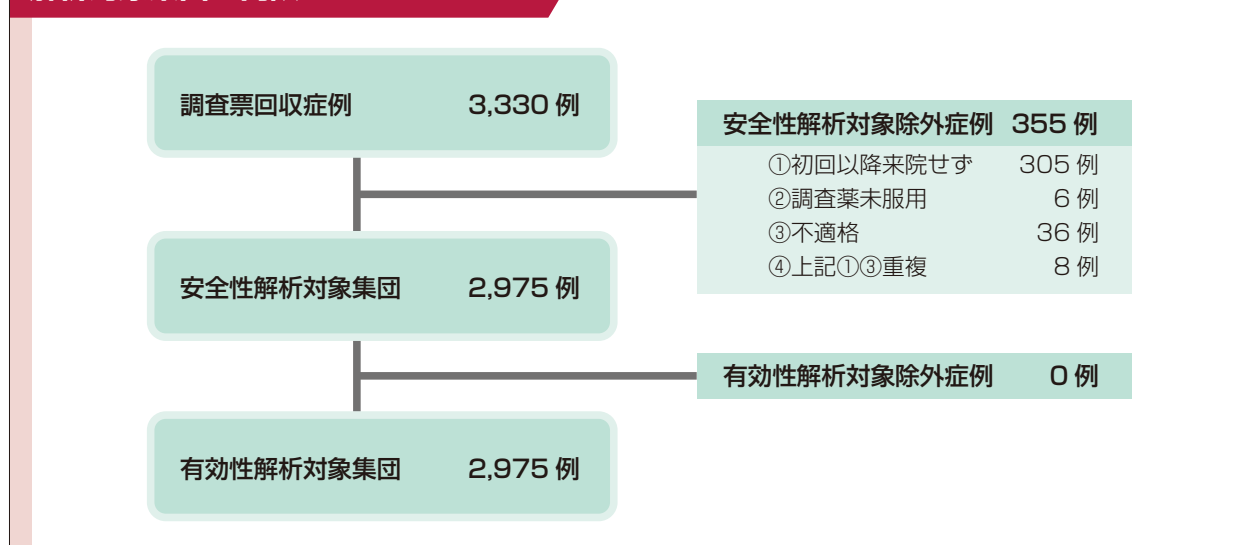
調査の方法

2013年10月～2014年9月(1年間)に、本剤の効能・効果である「急激におこる筋肉のけいれんを伴う疼痛、筋肉・関節痛、胃痛、腹痛」に対し、新規投与された患者を対象とした。一日投与量、投与期間、併用薬剤については、使用実態下での調査であるため、制限を設けなかった。

調査実施方法

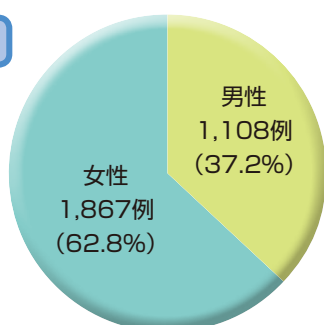
- 患者登録 中央登録方式で、新たにツムラ芍薬甘草湯を投薬された症例を登録した。
- 観察期間 投与開始日より最大 26 週までとした。
- 調査項目 投与後に出現した副作用について、副作用名、発現日、重篤性、本剤の処置、転帰及び転帰日、本剤との因果関係等を調査した。
臨床検査値に関しては、異常変動の有無を評価の上、副作用の発現が確認された場合は同様に調査した。

解析対象集団の内訳

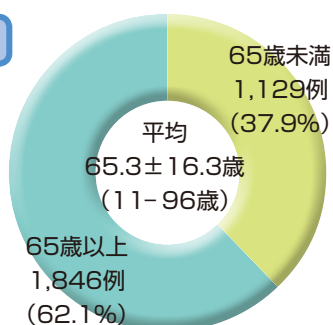


患者背景（安全性解析対象集団 2,975 例）

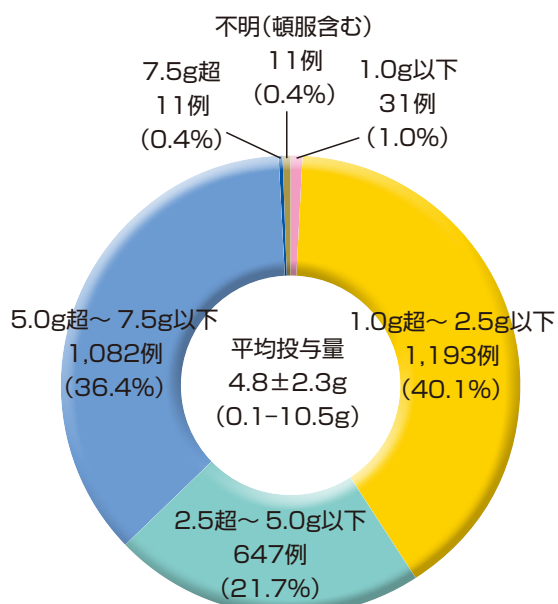
性別



年齢



平均1日投与量※



※平均1日投与量は、投与期間が確定でき総投与量の算出が可能であった症例あるいは1日投与量が確定した症例の計2,964例にて集計

その他の患者背景（安全性解析対象集団 2,975 例）

項目		例数	構成比 (%)
肝機能障害	なし	2,318	77.9
	あり	151	5.1
	不明	506	17.0
腎機能障害	なし	2,317	77.9
	あり	141	4.7
	不明	517	17.4
アレルギー歴	なし	2,897	97.4
	あり	78	2.6
合併症	なし	2,048	68.8
	あり	927	31.2

合併症

合併症あり 927 例、総疾患数 1,739 件
 主な合併症：高血圧 385 件(22.1%)
 糖尿病 142 件(8.2%)
 骨粗鬆症 81 件(4.7%)

1 副作用の発現頻度

安全性解析対象集団 2,975 例において、本剤投与開始後に発現した副作用は 33 症例 37 件であり、副作用発現頻度は 1.1%であった。重篤な副作用は 1 例 2 件(低カリウム血症、高血圧)であり、それぞれの転帰は、低カリウム血症は回復(消失)、高血圧は軽快であった。

登録症例 3,330 例	全体		投与期間 13 週末満		投与期間 13 週以上		投与期間 不明	
	発現 例数	割合 (%)	発現 例数	割合 (%)	発現 例数	割合 (%)	発現 例数	割合 (%)
安全性解析対象集団	2,975		1,914		1,008		53	
副作用発現症例数(例)	33		25		6		2	
副作用発現件数(件)	37		28		7		2	
副作用発現症例率(%)	1.1%		1.3%		0.6%		3.8%	
副作用等の種類(器官別大分類：SOC、基本語：PT) *	副作用の種類別発現症例数(症例数(率%))							
心臓障害	2	0.1%	2	0.1%	0		0	
うっ血性心不全	1	0.0%	1	0.1%	0		0	
動悸	1	0.0%	1	0.1%	0		0	
胃腸障害	7	0.2%	6	0.3%	1	0.1%	0	
腹部不快感	2	0.1%	2	0.1%	0		0	
腹痛	1	0.0%	0		1	0.1%	0	
上腹部痛	1	0.0%	1	0.1%	0		0	
悪心	2	0.1%	2	0.1%	0		0	
軟便	1	0.0%	1	0.1%	0		0	
一般・全身障害および投与部位の状態	9	0.3%	7	0.4%	1	0.1%	1	1.9%
無力症	1	0.0%	1	0.1%	0		0	
顔面浮腫	2	0.1%	2	0.1%	0		0	
異常感	1	0.0%	1	0.1%	0		0	
浮腫	3	0.1%	3	0.2%	0		0	
末梢性浮腫	2	0.1%	0		1	0.1%	1	1.9%
肝胆道系障害	1	0.0%	1	0.1%	0		0	
肝機能異常	1	0.0%	1	0.1%	0		0	
臨床検査	2	0.1%	2	0.1%	0		0	
血圧上昇	2	0.1%	2	0.1%	0		0	
代謝および栄養障害	7	0.2%	3	0.2%	4	0.4%	0	
低カリウム血症	7	0.2%	3	0.2%	4	0.4%	0	
筋骨格系および結合組織障害	1	0.0%	1	0.1%	0		0	
筋肉痛	1	0.0%	1	0.1%	0		0	
精神障害	1	0.0%	1	0.1%	0		0	
不眠症	1	0.0%	1	0.1%	0		0	
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1	0.0%	1	0.1%	0		0	
鼻出血	1	0.0%	1	0.1%	0		0	
皮膚および皮下組織障害	3	0.1%	3	0.2%	0		0	
水疱	1	0.0%	1	0.1%	0		0	
発疹	1	0.0%	1	0.1%	0		0	
蕁麻疹	1	0.0%	1	0.1%	0		0	
血管障害	3	0.1%	1	0.1%	1	0.1%	1	1.9%
高血圧	3	0.1%	1	0.1%	1	0.1%	1	1.9%

* MedDRA/J(Ver.17.1)

副作用の発現時期

発現時期について区分集計した結果を累計で見ると、副作用全体の 40.5%(15 件)が投与開始 15 日以内に発現していた。

副作用 (器官別大分類)	発現時期									合計
	～ 3 日	～ 10 日	～ 15 日	～ 4 週	～ 8 週	～ 12 週	～ 16 週	～ 26 週	26 週超	
発現件数合計/割合 (%)/副作用の種類 (器官別大分類: SOC/基本語:PT)*	6 件 (16.2%)	5 件 (13.5%)	4 件 (10.8%)	4 件 (10.8%)	6 件 (16.2%)	3 件 (8.1%)	5 件 (13.5%)	4 件 (10.8%)	0 件	37 件
一般・全身障害および投与部位の状態	顔面浮腫、 異常感	顔面浮腫		浮腫、 末梢性浮腫	浮腫	無力症	浮腫	末梢性浮腫		9 件
胃腸障害	上腹部痛、 悪心		軟便	腹部不快感	腹部不快感、 悪心		腹痛			7 件
代謝および栄養障害			低 K 血症		低 K 血症	低 K 血症	低 K 血症	低 K 血症 (3 件)		7 件
皮膚および皮下組織 障害		発疹	蕁麻疹				水疱			3 件
血管障害		高血圧 (2 件)				高血圧				3 件
心臓障害		動悸			うっ血性心 不全					2 件
臨床検査			血圧上昇		血圧上昇					2 件
肝胆道系障害				肝機能異常						1 件
筋骨格系および結合 組織障害							筋肉痛			1 件
精神障害	不眠症									1 件
呼吸器、胸郭および 縦隔障害	鼻出血									1 件

* MedDRA/J(Ver.17.1)

平均 1 日投与量別副作用発現状況

平均 1 日投与量の層別解析において高値を示した平均 1 日投与量 2.5g 超 5.0g 以下の層では、年齢では 65 歳以上の構成比率が高く、発現までの日数では 13 週末満の構成比率が高かった。

背景項目		例数	発現例 数	割合 (%)	年齢				発現までの日数*			
安全性解析対象集団		2,975	33	1.1%	65 歳 未満	構成比 (%)	65 歳 以上	構成比 (%)	13 週 未満	構成比 (%)	13 週 以上	構成比 (%)
平均 1 日 投与量(g)	1.0g 以下	31	1	3.2%	0		1	100%	1	100%	0	
	1.0g 超 2.5g 以下	1,193	6	0.5%	1	16.7%	5	83.3%	4	66.7%	2	33.3%
	2.5g 超 5.0g 以下	647	15	2.3%	2	13.3%	13	86.7%	12	80.0%	3	20.0%
	5.0g 超 7.5g 以下	1,082	9	0.8%	3	33.3%	6	66.7%	9	100%	0	
	7.5g 超	11	0		0		0		0		0	
	不明	11	2	18.2%	2	100%	0		2	100%	0	

* 1 症例で複数の副作用が発現していた場合、初発の副作用の発現日で計算

使用実態下の調査のため承認された用法・用量外の報告も含めて解析評価しています。

2 患者背景別の副作用発現頻度

患者背景別では、高齢者及び肝・腎機能障害を有する患者における副作用発現頻度は、それぞれ非高齢者や障害なしの患者と比較して有意差を認めなかった。入院外来別、合併症並びに平均 1 日投与量においては有意差が認められた。

背景項目		例数	発現例数	割合(%)	Fisher の正確検定(p 値)
安全性解析対象集団		2,975	33	1.1%	—
性別	男性	1,108	9	0.8%	0.279
	女性	1,867	24	1.3%	
年齢(歳)	65 歳未満	1,129	8	0.7%	0.108
	65 歳以上	1,846	25	1.4%	
入院外来別	入院	46	1	2.2%	0.005
	外来	2,894	29	1.0%	
	入院⇔外来	35	3	8.6%	
BMI(kg/m ²)	25.0 未満	1,063	11	1.0%	0.443
	25.0 以上	462	7	1.5%	
	不明	1,450	15	1.0%	
アレルギー歴	なし	2,897	31	1.1%	0.214
	あり	78	2	2.6%	
肝機能障害	なし	2,318	26	1.1%	0.144
	軽度	139	1	0.7%	
	中等度	10	1	10.0%	
	重度	2	0		
	不明	506	5	1.0%	—
腎機能障害	なし	2,317	25	1.1%	0.126
	軽度	99	1	1.0%	
	中等度	24	1	4.2%	
	重度	18	1	5.6%	
	不明	517	5	1.0%	—
合併症	なし	2,048	10	0.5%	0.000
	あり	927	23	2.5%	
平均 1 日投与量(g)	≤ 1.0	31	1	3.2%	0.004
	1.0 < ~ ≤ 2.5	1,193	6	0.5%	
	2.5 < ~ ≤ 5.0	647	15	2.3%	
	5.0 < ~ ≤ 7.5	1,082	9	0.8%	
	7.5 <	11	0		
	不明	11	2	18.2%	—

まとめ

- ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒(医療用)の本調査における副作用発現頻度は1.1%(2,975 例中 33 例)であった。
- 主な副作用は、「低カリウム血症」0.2%(7 例)であった。重篤な副作用は1 例2 件で、低カリウム血症 1 件、高血圧 1 件であり、残り 32 例 35 件は非重篤であった。
- 副作用発現時期は、投与開始 15 日以内に 40.5%が発現していたが、低カリウム血症は 7 例中 6 例が投与開始 4 週以降に発現していたことから、投与期間の長短にかかわらず副作用の発現に注意する必要があることが考えられた。
- 年齢別における副作用発現頻度は、65 歳未満の非高齢者では 0.7% (8 例)、65 歳以上の高齢者では 1.4% (25 例)であったが、低カリウム血症は全例が高齢者であったことから、高齢者へ投与する場合は、低カリウム血症の発現に注意することが必要である。

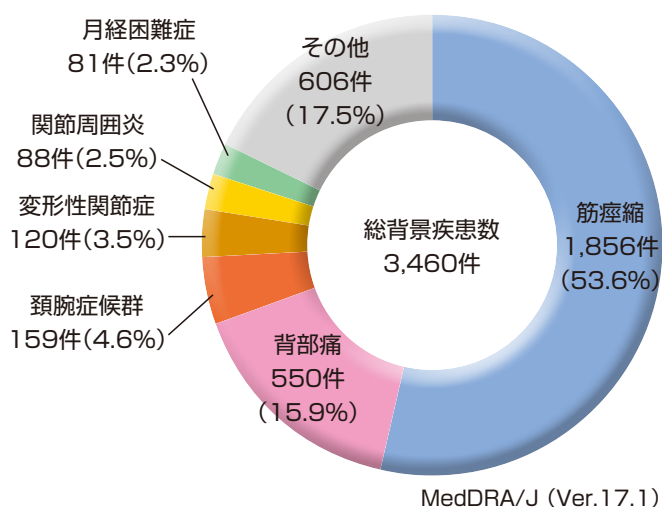
参考情報

背景疾患(原疾患)別の有効性

調査対象である「急激に起こる筋肉のけいれんを伴う疼痛、筋肉・関節痛、胃痛、腹痛」を有する新規投与患者における背景疾患(原疾患)別改善率。

ただし、有効性評価については、担当医師の主観により評価されたものであり、各疾患のいずれの症状に有効であったかは不明である。

有効性解析対象集団 2,975例



背景疾患名	改善率*
全体	88.5%(2,941 件)
筋痙縮	95.2%(1,727 件)
背部痛	81.7%(429 件)
頸腕症候群	77.9%(116 件)
変形性関節症	65.8%(73 件)
関節周囲炎	79.5%(66 件)
月経困難症	82.3%(65 件)

* 改善率:「判定不能」126件を除く3,324件に対する割合

■詳細については、製品添付文書をご覧ください。
 ■禁忌を含む使用上の注意等の改訂には十分ご留意下さい。

日本標準商品分類番号			薬効分類名		
875200			漢方製剤		
名 称	製品名	和名	ツムラ芍薬甘草湯エキス顆粒(医療用)		
		洋名	TSUMURA Shakuyakukanzoto Extract Granules for Ethical Use		
	一般名	和名	芍薬甘草湯		
		洋名	shakuyakukanzoto		
薬価基準		収載			
禁忌					
【禁忌(次の患者には投与しないこと)】 1.アルドステロン症の患者 2.ミオパチーのある患者 3.低カリウム血症のある患者 [1～3：これらの疾患及び症状が悪化するおそれがある。]					
組成・性状					
組成	本品7.5g中、下記の割合の混合生薬の乾燥エキス2.5gを含有する。 日局 カンゾウ(甘草)6.0g 日局 シャクヤク(芍薬)6.0g				
	添加物	日局ステアリン酸マグネシウム、日局乳糖水和物			
性状	剤形	顆粒剤	味	わずかに甘い	
	色	淡灰褐色		識別コード	ツムラ／68
	におい	特異なにおい			
効能又は効果					
急激におこる筋肉のけいれんを伴う疼痛、筋肉・関節痛、胃痛、腹痛					
〈証に関わる情報〉 使用目標＝証 監修・大塚恭男、花輪壽彦(北里大学)					
急激に起こる筋肉(おもに下肢)の痙攣性疼痛ならびに腹部痙痛を訴える場合に用いる。 頓服あるいは他の処方と併用されることが多い。					
用法及び用量					
通常、成人1日7.5gを2～3回に分割し、食前又は食間に経口投与する。 なお、年齢、体重、症状により適宜増減する。					
〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉 本剤の使用にあたっては、治療上必要な最小限の期間の投与にとどめること。					
使用上の注意					
1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること) 高齢者(「5.高齢者への投与」の項参照) 2. 重要な基本的注意 (1)本剤の使用にあたっては、患者の証(体質・症状)を考慮して投与すること。なお、経過を十分に観察し、症状・所見の改善が認められない場合には、継続投与を避けること。 (2)本剤にはカンゾウが含まれているので、血清カリウム値や血圧値等に十分留意し、異常が認められた場合には投与を中止すること。 (3)他の漢方製剤等を併用する場合は、含有生薬の重複に注意すること。					

3. 相互作用 併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
(1)カンゾウ含有製剤 (2)グリチルリチン酸及びその塩類を含有する製剤 (3)ループ系利尿剤 フロセミド エタクリン酸 (4)チアジド系利尿剤 トリクロルメチアジド	偽アルドステロン症があらわれやすくなる。また、低カリウム血症の結果として、ミオパチーがあらわれやすくなる。 〔「重大な副作用」の項参照〕	グリチルリチン酸及び利尿剤は尿細管でのカリウム排泄促進作用があるため、血清カリウム値の低下が促進されることが考えられる。

4. 副作用

副作用発生状況の概要

副作用発現頻度調査(2013年10月～2014年9月)において、2,975例中、33例(1.1%)37件に臨床検査値の異常を含む副作用が報告された。

(1)重大な副作用

1)間質性肺炎(頻度不明):咳嗽、呼吸困難、発熱、肺音の異常等があらわれた場合には、本剤の投与を中止し、速やかに胸部X線、胸部CT等の検査を実施するとともに副腎皮質ホルモン剤の投与等の適切な処置を行うこと。

2)偽アルドステロン症(頻度不明):低カリウム血症、血圧上昇、ナトリウム・体液の貯留、浮腫、体重増加等の偽アルドステロン症があらわれることがあるので、観察(血清カリウム値の測定等)を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、カリウム剤の投与等の適切な処置を行うこと。

3)うっ血性心不全、心室細動、心室頻拍(Torsades de Pointesを含む)(頻度不明):うっ血性心不全、心室細動、心室頻拍(Torsades de Pointesを含む)があらわれることがあるので、観察(血清カリウム値の測定等)を十分に行い、動悸、息切れ、倦怠感、めまい、失神等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

4)ミオパチー(頻度不明):低カリウム血症の結果として、ミオパチー、横紋筋融解症があらわれることがあるので、脱力感、筋力低下、筋肉痛、四肢痙攣・麻痺、CK(CPK)上昇、血中及び尿中のミオグロビン上昇が認められた場合には投与を中止し、カリウム剤の投与等の適切な処置を行うこと。

5)肝機能障害、黄疸(頻度不明):AST(GOT)、ALT(GPT)、Al-P、γ-GTPの上昇等を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(2)その他の副作用

	0.1%～5%未満	0.1%未満	頻度不明
過敏症 ^{注1)}		発疹	発赤、 痒 痒等
肝臓		肝機能異常	
消化器		悪心	嘔吐、下痢等
その他	低カリウム血症、浮腫、高血圧(血圧上昇を含む)	動悸	

注1)このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない。〔使用経験が少ない〕

取扱い上の注意		包装	
貯 法:しゃ光・気密容器 使用期限:容器、外箱に表示		●ボトル品 500g ●分包品 2.5g×42包、2.5g×189包	
承認番号	承認年月	薬価基準収載年月	販売開始年月
(61AM)1139	1986年3月	1986年10月	1986年10月
製造販売会社	株式会社ツムラ	2016年10月改訂の添付文書より作成	